

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 79101233.9

51 Int. Cl. 2: **C 07 D 217/22, C 07 D 403/04,**  
**C 07 D 409/04, A 61 K 31/47**

22 Anmeldetag: 24.04.79

30 Priorität: 27.04.78 DE 2818403

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,**  
**Zentrale Patentabteilung Postfach 80 03 20, D-6230**  
**Frankfurt/Main 80 (DE)**

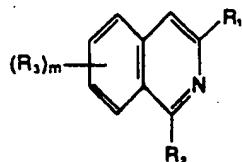
43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 14.11.79  
Patentblatt 79/23

72 Erfinder: **Bartmann, Wilhelm, Dr., Am Dachsbad 5,**  
**D-6232 Bad Soden am Taunus (DE)**  
Erfinder: **Konz, Elmar, Dr., Buchenweg 22, D-6232 Bad**  
**Soden am Taunus (DE)**  
Erfinder: **Geyer, Harry Maurice, Dr.,**  
**Feldbergstrasse 74, D-6233 Kelkheim (Taunus) (DE)**

84 Benannte Vertragsstaaten: **BE CH DE FR GB IT NL SE**

54 Isochinolinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

57 Isochinoline der Formel



**EP 0 005 232 A1**

worin die Substituenten die im Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Isochinoline enthaltenden Arzneimittel, insbesondere deren Verwendung als Spasmolyticum und Sedativum.

## BEZEICHNUNG GEÄNDERT

siehe Titelseite

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT    HOE 78/F 085    Dr.MD  
Neue Isochinolinderivate und Verfahren zu ihrer Her-  
stellung

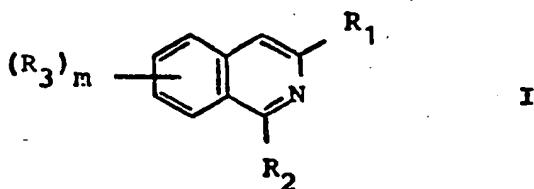
3-Amino-4-phenyl-isochinolinderivate mit Wirkungen auf das  
 Zentralnervensystem werden in der DE-OS 2 030 675 und  
 3-Piperazinoisochinoline mit starker Hemmwirkung auf die  
 Thrombocytenaggregation in der DE-OS 2 503 961 beschrieben.

5

Es wurden nun in 3-Stellung basisch substituierte Iso-  
 chinoline gefunden, die wertvolle pharmakologische, ins-  
 besondere psychotrope Eigenschaften besitzen.

10 Gegenstand der Erfindung sind daher Isochinoline der all-  
 gemeinen Formel I.

15



worin bedeuten:

20 m eins oder zwei

R<sub>1</sub> eine Aminogruppe der Formel  $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{smallmatrix}$ , worin R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub>

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen  
 geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder unge-  
 25 sättigten Alkylrest, mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen  
 bedeuten, wobei die Alkylreste auch substituiert sein  
 können mit Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder einer Aminogruppe

der Formel  $-N \begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$ , wobei  $R_6$  und  $R_7$  gleich oder verschie-

- den sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen darstellen. Die Alkylreste  $R_4$  und  $R_5$  können auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen Ring bilden, wobei der heterocyclische Ring an einem Kohlenstoffatom substituiert sein kann mit einer  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-, Hydroxy-, Carboxy- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonylgruppe, und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann, wobei das letzte substituiert sein kann durch Wasserstoff, die Thienyl-, Furyl-, Pyridyl- oder Formylgruppe, eine  $C_3$ - $C_8$ -Alkenyloxycarbonyl- oder  $C_3$ - $C_8$ -Alkinyloxycarbonylgruppe, ein gegebenenfalls durch Hydroxy- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppen substituierte  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonylgruppe, einen Phenylrest, der einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Methylendioxy-, Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe oder Halogen, und wobei das Wasserstoffatom am Stickstoffatom weiterhin ersetzt sein kann durch den Rest  $-COR_8$ , worin  $R_8$  einen Thienyl-, Furyl-, Pyridylrest oder einen gegebenenfalls wie oben angegebenen substituierten Phenylrest, oder eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe bedeutet, die ihrerseits substituiert sein kann mit Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-,  $C_1$ - $C_6$ -Dialkylamino, Äthylen-dioxy-, Trimethylen-dioxygruppe oder einen gegebenenfalls wie oben angegebenen substituierten Phenylrest;
- $R_2$  einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit Halogen-, Hydroxy-, Nitro-, Amino oder eine durch ein oder zwei aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste substituierten Aminogruppe mit zwei bis achtzehn Kohlenstoffatomen, wobei das Stickstoffatom auch in einen heterocyclischen Ring eingeschlossen sein kann, eine Acylamino-, Alkyl- oder Alkoxygruppe mit je-

weils einem bis sechs Kohlenstoffatomen, einer Benzyl-  
oxy- oder einer Trifluormethylgruppe mono- oder disub-  
stituiert ist, einen Pyridyl- oder Thienylrest bedeutet,  
5  $R_3$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy-, Alky- oder Alkoxygruppe  
mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, Nitro-, Amino-,  
Benzyloxy, Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe dar-  
stellt, sowie deren physiologisch verträglichen Salze,  
Verfahren zur Herstellung der Verbindungen, pharmazeu-  
tische Zubereitungen und die Verwendung der Verbin-  
10 dungen.

Insbesondere beinhaltet die Erfindung Verbindungen,  
worin  $R_1$  eine Aminogruppe der Formel  $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$ , ist, worin  
15  $R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff  
einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten oder  
ungesättigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen  
darstellen, wobei die Alkylreste auch gemeinsam mit dem  
Stickstoffatom einen 5 bis 7-gliedrigen Ring bilden  
20 können, worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauer-  
stoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann,  
wobei das letztere substituiert sein kann durch Wasser-  
stoff, den Thienyl-, Furyl-, Pyridyl- oder Formylgruppe,  
eine gegebenenfalls durch Hydroxy- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-  
gruppen substituierte  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonylgruppe, den  
25 Phenylrest der einfach oder mehrfach substituiert sein  
kann mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-, Methylendioxy-,  
Hydroxy-, Nitro- oder Aminogruppe oder Halogen und wobei  
das Wasserstoffatom am Stickstoff weiterhin ersetzt sein  
kann durch den Rest  $-COR_8$ , worin  $R_8$  einen Thienyl-,  
30 Furyl-, Pyridylrest oder einen gegebenenfalls wie oben  
angegabenen substituierten Phenylrest bedeutet, oder  
durch eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe die ihrerseits substituiert  
sein kann mit der Hydroxy, einer  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-,  $C_1$ - $C_4$ -  
Dialkylamino oder den gegebenenfalls wie oben angegebenen  
35 substituierten Phenylrest, worin weiterhin, wenn  $R_4$   
Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist,  $R_5$  einen Aminoalkyl-  
rest der Formel  $-A_1-N \begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$  bedeutet, worin  $R_6$  und  $R_7$

die oben angegebene Bedeutung haben und  $A_1$  eine geradkettige oder verzweigte  $C_2-C_6$ -Alkylengruppe darstellt, die durch Hydroxy oder  $C_1-C_4$ -Alkoxygruppen substituiert sein kann.

5

Die bevorzugten Substituenten für  $R_2$  stellen eine gegebenenfalls mit Halogen, Nitro, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aminogruppe mono- oder disubstituierten Phenylring und  $R_3$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro-, Amino, Alkyl oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen dar.

10

Von ganz besonderem Interesse sind Verbindungen, worin  $R_1$  einen Aminorest der Formel  $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ \diagdown \\ R_5 \end{smallmatrix}$ , in dem die Alkylreste  $R_4$  und  $R_5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein N- oder O-Atom ersetzt sein kann, insbesondere der Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino, Morpholino, 4-Hydroxypiperidino., 4-Carbäthoxypiperidino und der 1-Piperazinylrest  $-N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} N-X$ , worin X Wasserstoff,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $\beta$ -Hydroxyäthyl, 3,4-Methylenedioxybenzyl, Phenyl, durch Methoxy, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl, 3,4,5-Trimethoxybenzoyl, 3,4-Methylenedioxybenzoyl, 2-Furoyl, 2-Thienyl,  $C_1-C_3$ -Alkoxycarbonyl bedeutet, wobei der Alkylrest im letzteren durch OH oder Methoxy und Äthoxy substituiert sein kann, oder wenn  $R_4$  Wasserstoff oder  $C_1-C_4$  Alkyl ist,  $R_5$  einen Aminoalkylrest der Formel  $-A_1-N \begin{smallmatrix} R_6 \\ \diagdown \\ R_7 \end{smallmatrix}$ , worin  $A_1$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die oben genannte Bedeutung haben. Für  $R_2$  kommt dem Phenylrest, der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy-, Nitro-, Amino- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert ist, und für  $R_3$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder Methoxygruppen, bevorzugt in 6 und/oder 7-Stellung ganz besondere Bedeutung zu. Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung sowie pharmazeutische Zubereitungen dieser Verbindungen.

20

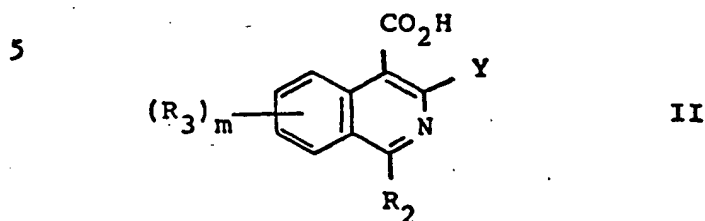
25

30

35

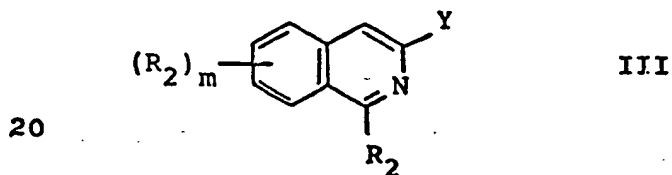
Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II



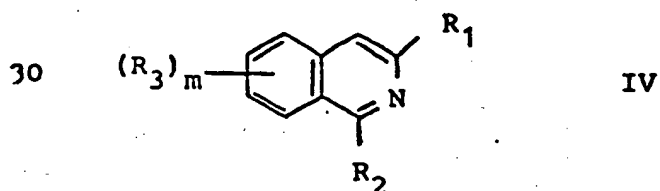
10 worin Y gleich Chlor oder Brom ist und  $R_2$ ,  $R_3$  und m die zur Formel I genannte Bedeutung haben mit einem Amin der Formel  $H-N \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , worin  $R_4$  und  $R_5$  die zur Formel I genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

15 b) Verbindungen der Formel III




25 worin Y gleich Chlor oder Brom ist und  $R_2$ ,  $R_3$  und in die zur Formel II genannte Bedeutung haben mit einem Amin der Formel  $H-N \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , worin  $R_4$  und  $R_5$  die zur Formel I genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

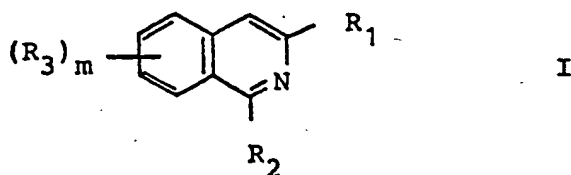
c) Verbindungen der Formel IV



35 worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und m die zur Formel I genannte Bedeutung haben mit der Maßgabe, daß in dem Rest  $R_1$  eine sekundäre Aminogruppe enthalten ist, mit einem Alkylierungsmittel der Formel  $Z-R_9$ , worin Z Jod, Chlor oder

- Brom, und  $R_9$  einen geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest, der durch Hydroxy-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylamino-, Äthylendioxy-, Trimethylenedioxy oder die Gruppe  $-CO-N$  , worin  $R_6$  und  $R_7$  die zur Formel I genannte Bedeutung haben, oder durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituiert sein kann, oder einen  $C_3$ - $C_8$ -Alkenyl- oder  $C_3$ - $C_8$ -Alkynylrest bedeutet, oder mit einem Chlorameisensäureester der Formel  $Cl-CO_2$  ( $C_1$ - $C_4$ )-alkyl, wobei die Alkylreste Hydroxy- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppen tragen oder mit einer Verbindung der Formel  $Cl-COR_8$ , worin  $R_8$  die zur Formel I genannte Bedeutung hat, umgesetzt.

d) Verbindungen der Formel I



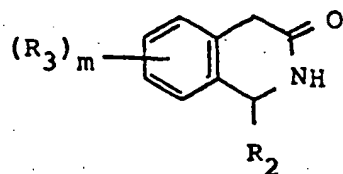
- worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und in die zur Formel I genannte Bedeutung haben und sofern  $R_2$  den Phenylring darstellt diesen Phenylring nachträglich substituiert,
- e) einen Rest  $R_3$  oder gegebenenfalls am Phenylring in 1-Stellung vorhandene Substituenten so verändert, daß weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen,

Bei der Verfahrensweise a) wird mindestens die doppelt äquivalente Menge Amin zugegeben, da ein Mol Amin zur Bildung des abgespaltenen Halogenwasserstoffs gebraucht wird, jedoch ist es manchmal von Vorteil, zur Reaktionsbeschleunigung einen bis zu 15-fachen Überschuß desamins anzuwenden. Arbeitet man mit äquimolaren Mengen Amin, so kann man tertiäre Amine, wie Picolin, 1,4-Diazabicyclo-(2,2,2)-octan, 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undec-5-en oder Kaliumcarbonat als Säurefänger hinzugeben. Als Lösungsmittel

- 7 -

kommen, sofern sie zur Umsetzung verwendet werden, indiffe-  
 rente, wasserfreie, organische Lösungsmittel wie Äthylen-  
 glykolmonoäthyläther, Octanol Diäthylenglykoldimethyläther,  
 Diäthylenglykodibutyläther, Toluol, Xylol, Chlorbenzol,  
 5 Dichlorbenzol, Trichlorbenzol, Dimethylformamid, Di-  
 methylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid in  
 Frage. Die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur  
 zwischen 80° und 220° vorzugsweise zwischen 120 - 180°  
 ausgeführt und zwar, bis die Kohlendioxydentwicklung be-  
 endet ist. Die Ausgangsverbindungen II für das Verfahren a)  
 10 können gemäß der deutschen Patentanmeldung P 28 11 361.3  
 hergestellt werden, z.B. durch Umsetzung von Verbindungen  
 der Formel V.

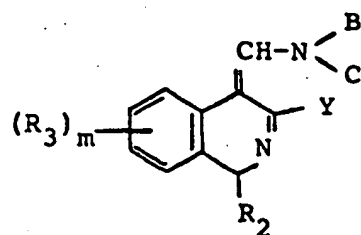
15



V

20 worin  $R_2$ ,  $R_3$  und  $m$  die zur Formel I genannte Bedeutung  
 haben mit einem Vilsmeier-Addukt aus einem Säureamid mit  
 einem Säurechlorid oder -bromid zu Verbindungen der Formel  
 VI

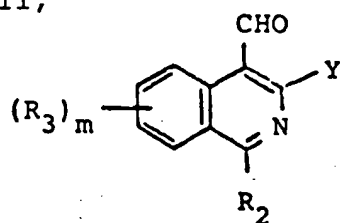
25



VI

30 worin Y = Chlor oder Brom ist und B und C Alkyl oder Cyclo-  
 alkyl mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen oder Phenyl  
 bedeuten und anschließende Oxydation zu Verbindungen der  
 Formel VII,

35



VII

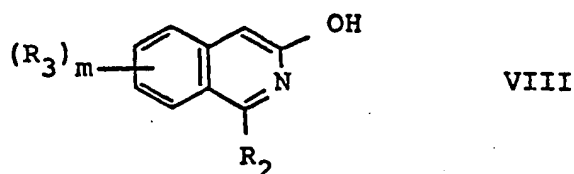


worin Y= Chlor oder Brom und  $R_2$ ,  $R_3$  und in die zur Formel I genannte Bedeutung haben. Anschließende Oxydation der Formylgruppe zu Carboxylgruppe liefert dann Verbindungen der Formel II.

5

Bei dem Verfahren b) werden die Verbindungen der Formel II in der gleichen Weise wie im Verfahren a) mit einem Amin umgesetzt. Die Ausgangsverbindungen III für das Verfahren b) können durch Umsetzung der Verbindungen VIII

10



15

worin  $R_2$ ,  $R_3$  und in die zur Formel I genannte Bedeutung haben, mit einem Säurechlorid oder -bromid wie z.B. Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Phosphor-pentachlorid, oder Phosphortribromid umgesetzt. Die Verbindungen VIII können nach literaturbekannten Vorschriften z.B. durch Cyclisierung von O-Acylphenylelessigsäuren mit Ammoniak, hergestellt werden (siehe z.B. Khim, Geterotsikl. Soedin. 1976, 8, 1103 und Roc. chem. 51 (1977) 4, 691).

20

25 Nach dem Verfahren c) werden sekundäre Aminogruppen nach an sich bekannten Methoden mit Alkylierungsmittel  $Z-R_9$  alkyliert.

Nach dem Verfahren d) können in dem aromatischen Rest  $R_2$  durch elektrophile Substitution Substituenten eingeführt werden. Dazu gehören vor allem die Halogenierung, Sulfonierung oder Nitrierung, wobei der Nitrierung besonderes Interesse zukommt. Man geht dabei so vor, daß man Verbindungen der Formel I den üblichen Nitrierbedingungen unterwirft (Schwefelsäure, Salpetersäure, Eiskühlung).

35

Gemäß Verfahren e) können nun die nachträglichen am Rest  $R_2$  eingeführten oder bereits vorhandenen Substituenten  $R_3$  nachträglich, z.B. eine Nitrogruppe durch Reduktion, eine

Aminogruppe durch Alkylierung oder eine Methoxygruppe durch Ätherspaltung verändert werden, so daß weitere Verbindungen der Formel I entstehen, Einige Beispiele aus der Vielzahl der Möglichkeiten sollen dies erläutern. Durch Reduktion  
5 einer aromatischen Nitrogruppe erhält man eine Aminoverbindung, z.B. wenn  $R_2$  den 4-Nitrophenylrest darstellt, die entsprechende 4-Aminophenylverbindung. Diese Reduktion wird wie üblich durchgeführt, wie z.B. mit Raney-Nickel in Äthanol oder mit Eisenpulver in salzsaurer Lösung.  
10 Als weiteres Beispiel wird die Acylierung einer Aminogruppe angeführt. So läßt sich  $R_2$  beispielsweise, sofern es den 4-Aminophenylrest bedeutet, unter den üblichen Bedingungen, wie z.B. mit Acetanhydrid in Pyridin, bei niedrigen Temperaturen (0 - 10°C) in den 4-Acetylaminophenylrest über-  
15 führen. Die Diazotierung einer aromatischen Aminogruppe mit anschließender Reaktion mit einer nukleophilen Gruppe ist eine weitere Möglichkeit zur Veränderung bereits vorhandener Substituenten. So läßt sich beispielsweise mit salpetriger Säure (üblicherweise aus Natriumnitrit und  
20 Schwefelsäure hergestellt) ein Rest  $R_2$ , wenn er die 4-Aminophenylgruppe bedeutet, bei niedrigen Temperaturen (0 - 5°C) in das entsprechende Diazoniumsalz überführen, das dann beispielsweise mit Salzsäure in Gegenwart von Kupferchlorid den 4-Chlorphenylrest, durch Verkochen die  
25 4-Hydroxyphenylgruppe liefert. Die Spaltung einer Alkoxygruppe zur entsprechenden Hydroxyverbindung ist ebenfalls eine Methode zur Umwandlung der verschiedenen Substituenten. So liefert beispielsweise die Ätherspaltung einer 7-Methoxyverbindung ( $R_3 = OCH_3$ ) mit beispielsweise Bromwasser-  
30 stoff in wäßriger Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C die entsprechende 7-Hydroxyverbindung. Die Oxydation einer Methylgruppe zur Carboxylgruppe oder die Reduktion einer Aldoximgruppe in eine Aminogruppe seien als  
35 weitere Beispiele genannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben wertvolle therapeutische Eigenschaften. So zeigen sie neben anderen pharma-

- kologischen Eigenschaften eine Wirkung auf das Zentralnervensystem. Sie können nicht nur die durch den elektrischen Strom ausgelösten Krämpfe verhindern und die Hexabarbitalnarkose verlängern, sondern auch die durch Tetrabenazin verursachte Ptosis bei Mäusen aufheben. Auf Grund all dieser Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoffe von antidepressiv wirkenden Arzneimitteln angewandt werden.
- 10 Die neuen Verbindungen können entweder allein oder mit physiologisch verträglichen Hilfs- oder Trägerstoffen vermischt angewandt werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Substanzen vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Magnesiumcarbonat, Milchzucker oder Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als
- 20 Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise besonders pflanzliche und tierische Öle in Betracht wie z.B. Sonnenblumenöl oder Lebertran.
- 25 Eine besondere Anwendungsform liegt in der intravenösen Application. Zu diesem Zweck werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Salze mit den dafür üblichen Substanzen in Lösung gebracht. Solche physiologisch verträglichen Salze werden z.B. mit folgenden Säuren
- 30 gebildet: Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Methylschwefelsäure, Amidosulfonsäure, Salpetersäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Milchsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Schleimsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Acetursäure, Embonsäure, Naphthalin-
- 35 1,5-disulfonsäure, Ascorbinsäure, Phenyllessigsäure, p-Amino-salicylsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfon-

säure oder synthetische Harze, die saure Gruppen enthalten, z.B. solche mit Ionenaustauschwirkung. Als Lösungsmittel der entsprechenden physiologisch verträglichen Salze der aktiven Verbindungen für eine intravenöse Application

- 5 kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohol, wie z.B. Äthanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie z.B. Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Beispiel 13-N-Methylpiperazino-1-phenyl-isochinolin

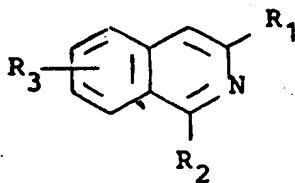
30 g 3-Chlor-1-phenyl-isochinolin-4-carbonsäure werden in  
5 90 ml -Methylpiperazin innerhalb von 2 Stdn. auf 150°C  
erhitzt. Die Reaktionsmischung wird 6 Stdn. bei 150°C ge-  
halten, bis die Kohlendioxydentwicklung beendet ist. Die  
Reaktionsmischung wird abgekühlt, zwischen Wasser und  
Toluol verteilt, die Toluolphase mit Wasser gewaschen  
10 und nach dem Trocknen das Lösungsmittel im Vakuum ent-  
fernt. Der ölige Rückstand wird mit äthanolischer Salz-  
säure in das kristalline Hydrochlorid mit Schmp. 278 -  
282° überführt.

15 Das Ausgangsmaterial 3-Chlor-1-phenyl-isochinolin-4-  
carbonsäure wird wie folgt dargestellt:

53,5 g 3-Chlor-1-phenyl-isochinolin-4-aldehyd wird in 1,5 l  
Aceton und 500 ml Phosphatpuffer vom pH 7 suspendiert.  
20 Bei 40°C trägt man portionsweise im Laufe von 2 Stdn. 40 g  
Kaliumpermanganat ein und rührt bei dieser Temperatur 2  
Stdn. nach. Das überschüssige Kaliumpermanganat wird  
mit 10 g Natriumhydrogensulfit zerstört und die Lösung  
auf 500 ml einrotiert und filtriert. Das Filtrat wird mit  
25 konzentrierter Salzsäure auf pH 4 gebracht und mit Essig-  
ester gründlich extrahiert. Nach dem Entfernen des Lö-  
sungsmittels im Vakuum verbleiben 41,1 g 3-Chlor-1-phenyl-  
isochinolin-4-carbonsäure mit Schmp. 208°.

30 Wie vorstehend werden die 3-substituierten Isochinoline  
der Beispiele in Tabelle 1 aus den 3-Chlor-1-phenyl-  
isochinolin-4-carbonsäuren und den entsprechenden Basen  
dargestellt.

Tab. 1.



Beispiel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Schmp. °C/Salz (Schmp. °C)
2		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7-Cl	131 - 133°/HCl (307 - 309°)
3		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	107 - 118°/HCl (284 - 287°)
4		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	81 /HCl (115 - 157°)
5		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	133 - 135°
6		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	/HCl (277 - 280°)
7		2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Harz, /HCl (216 - 218°)
8		2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Harz, /HCl (146 - 150°)
9		4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	/HCl (287 - 289°)

Beispiel 103-N-Butyl-piperazino-1-phenyl-isochinolin

- 6,65 g 3-Piperazino-1-phenyl-isochinolin und 4,73 g  
5 N-Butylbromid werden mit 4,88 g Natriumcarbonat und 0,2 g  
Kaliumjodid in 150 ml Toluol 4 Tage am Rückfluß gekocht.  
Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen mit Wasser  
gewaschen, getrocknet und einrotiert. Es verbleibt ein  
braunes Öl, das mit äthanolischer Salzsäure 5,7 g  
10 kristallines Hydrochlorid des 3-N-Butylpiperazino-1-  
phenyl-isochinolin mit Schmp. 216 - 218° ergibt.

Beispiel 11

- 15 3-N-[3-(4-fluorbenzoyl)-propyl]-piperazino-1-phenyl-  
isochinolin

- 6,65 g 3-Piperazino-1-phenyl-isochinolin, 6,9 g  $\omega$ -chlor-  
4-fluorbutyrophenon, 4,88 g Natriumcarbonat und 0,2 g  
20 Kaliumjodid werden in 150 ml Toluol 5 Tage am Rückfluß  
gekocht. Die Aufarbeitung wie in Beispiel 10 ergibt 8,4 g  
dunkles Harz, das mit äthanolischer Salzsäure als Hydro-  
chlorid kristallisiert mit Schmp. 217 - 220°C.

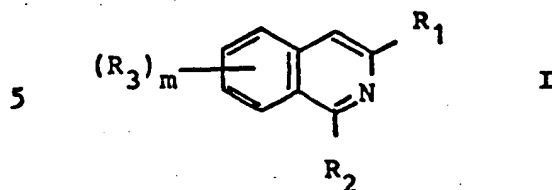
25

Beispiel 123-N-Methylpiperazino-1-(4-aminophenyl)-isochinolin

- 4,8 g 3-N-Methyl-piperazino-1-(4-nitrophenyl)-isochinolin  
30 Hydrochlorid werden in 900 ml Methanol mit 1 g Palladium  
auf Tierkohle (10 %ig) bei Raumtemperatur und einer Atmos-  
phäre Wasserstoffdruck hydriert. Nach 1 Stunde ist die  
theoretische Wasserstoffmenge aufgenommen, der Katalysator  
abfiltriert und die Lösung einrotiert. Man isoliert 3,9 g  
35 3-N-Methylpiperazino-1-(4-aminophenyl)-isochinolin Hydro-  
chlorid mit Schmp. 247 - 248°.

PATENTANSPRÜCHE:

## 1. Isochinoline der Formel I



worin bedeuten:

10 m eins oder zwei

$R_1$  eine Aminogruppe der Formel  $-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$ , worin  $R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest, mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die Alkylreste auch substituiert sein können mit Hydroxy-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy oder einer Aminogruppe der Formel  $-N \begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$ , wobei  $R_6$  und  $R_7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen darstellen. Die Alkylreste  $R_4$  und  $R_5$  können auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen Ring bilden, wobei der heterocyclische Ring an einem Kohlenstoffatom substituiert sein kann mit einer  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-, Hydroxy-, Carboxy- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonylgruppe, und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann, wobei das letzte substituiert sein kann durch Wasserstoff, die Thienyl-, Furyl-, Pyridyl- oder Formylgruppe, eine  $C_3$ - $C_8$  Alkenyloxycarbonyl- oder  $C_3$ - $C_8$ -Alkinyloxycarbonylgruppe, ein gegebenenfalls

15

20

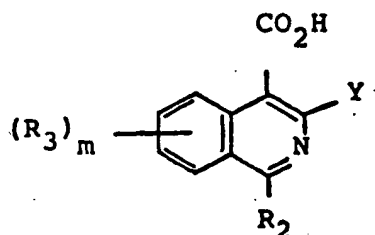
25

30



- 5 durch Hydroxy- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxygruppen substituierte  
 $C_1-C_6$ -Alkoxy-carbonylgruppe, einen Phenylrest, der  
einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit  
10  $C_1-C_4$ -Alkyl-,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Methylendioxy-, Hydroxy-,  
Nitro- oder Aminogruppe oder Halogen, und wobei  
das Wasserstoffatom am Stickstoff weiterhin ersetzt  
sein kann durch den Rest  $-COE_8$ , worin  $E_8$  einen  
Thienyl-, Furyl-, Pyridylrest oder einen gegebenen-  
falls wie oben angegebenen substituierten Phenylrest,  
15 oder eine  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe bedeutet, die ihrerseits  
substituiert sein kann mit Hydroxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxy-,  
 $C_1-C_6$ -Dialkylamin, Äthylendioxy-, Trimethylendioxy-  
gruppe oder einen gegebenenfalls wie oben ange-  
gebenen substituierten Phenylrest;  
20  $R_2$  einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit Halogen-,  
Hydroxy-, Nitro-, Amino oder eine durch ein oder zwei  
aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische  
Kohlenwasserstoffreste substituierten Aminogruppe  
mit zwei bis achtzehn Kohlenstoffatomen, wobei das  
25 Stickstoffatom auch in einen heterocyclischen Ring  
eingeschlossen sein kann, eine Acylamino-, Alkyl-  
oder Alkoxygruppe mit jeweils einem bis sechs Kohlen-  
stoffatomen, einer Benzyloxy- oder einer Trifluor-  
methylgruppe mono- oder disubstituiert ist, einen  
30 Pyridyl- oder Thienylrest bedeutet,  
 $R_3$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxy-  
gruppe mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, Nitro-,  
Amino-, Benzyloxy, Methylendioxy- oder Äthylendioxy-  
gruppe darstellt, sowie deren physiologisch verträg-  
lichen Salze.

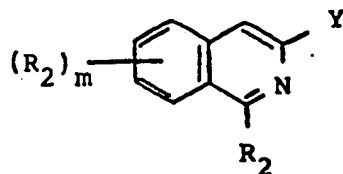
2. Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der  
35 Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man  
a) Verbindungen der Formel II



10 worin Y gleich Chlor oder Brom ist und  $R_2$ ,  $R_3$  und m die zur Formel I genannte Bedeutung haben mit einem Amin der Formel  $H-N \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , worin  $R_4$  und  $R_5$  die zur Formel I genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

b) Verbindungen der Formel III

15



III

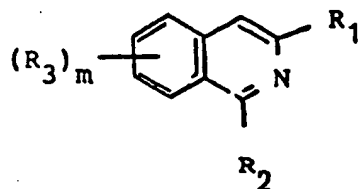
20

worin Y gleich Chlor oder Brom ist und  $R_2$ ,  $R_3$  und in die zur Formel II genannte Bedeutung haben mit einem Amin der Formel  $H-N \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , worin  $R_4$  und  $R_5$  die zur Formel I genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

25

c) Verbindungen der Formel IV

30



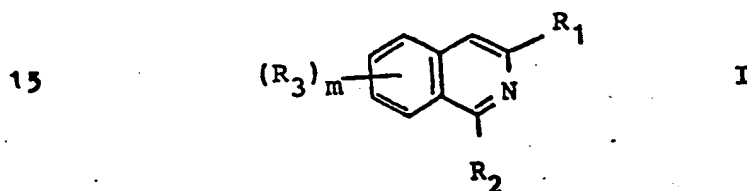
IV

35

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und m die zur Formel I genannte Bedeutung haben mit der Maßgabe, daß in dem Rest  $R_1$  eine sekundäre Aminogruppe enthalten ist, mit einem Alkylierungsmittel der Formel  $Z-R_9$ , worin Z, Jod, Chlor oder Brom, und  $R_9$  einen geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest, der durch Hydroxy-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylamino-, Äthylendioxy-,

Trimethylenedioxy oder die Gruppe  $-\text{CO}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{smallmatrix}$ , worin  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  die zur Formel I genannte Bedeutung haben, oder durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituiert sein kann, oder einen  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Alkenyl- oder  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Alkinylrest bedeutet, oder mit einem Chlorameisensäureester der Formel  $\text{Cl}-\text{CO}_2$  ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ) alkyl, wobei die Alkylreste Hydroxy- oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxygruppen tragen oder mit einer Verbindung der Formel  $\text{Cl}-\text{COR}_8$ , worin  $\text{R}_8$  die zur Formel I genannte Bedeutung hat, umsetzt.

d) Verbindungen der Formel I



20 worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  und in die zur Formel I genannte Bedeutung haben und sofern  $\text{R}_2$  den Phenylring darstellt diesen Phenylring nachträglich substituiert,

25 e) einen Rest  $\text{R}_3$  oder gegebenenfalls am Phenylring in 1-Stellung vorhandene Substituenten so verändert, daß weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen.

30 3. Isochinoline der Formel I zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren.

4. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der Formel I enthält oder aus dieser besteht.

35 5.. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Trägern und/oder

Stabilisatoren in eine für pharmazeutische Zwecke geeignete Darreichungsform bringt.

- 5 6. Verwendung von Verbindungen der im Anspruch 1 genannten Formel bei der Behandlung von Krämpfen und als Antidepressivum.